

明 細 書

キノン系化合物を有効成分とする肝癌の発癌予防剤

技術分野

[0001] 本発明は、キノン系化合物を有効成分とする肝癌の発癌予防剤に係り、より詳細には、本発明は、メナテトレノンを含むキノン系化合物を有効成分とする肝癌の発癌予防剤に関する。

背景技術

[0002] わが国における肝癌患者の約9割は、肝炎ウイルスに起因しており、とりわけ、C型肝炎ウイルスに起因するものが約7割と顕著である(たとえば、非特許文献1参照)。C型肝炎ウイルス性肝硬変患者の5年間の累積発癌率は27%、10年間で52.4%そして15年間で70.6%である(たとえば、非特許文献2参照)。

[0003] ウイルス性慢性肝疾患から肝癌への発症を予防する治療方法として、肝炎ウイルスの駆除を目的としたインターフェロン療法が知られている(たとえば、非特許文献3参照)。しかしながら、インターフェロンは間質性肺炎、うつ、糖尿病等の副作用の問題があることが知られている。(たとえば、非特許文献4参照)

[0004] 一方、ビタミンKは、ビタミンK依存性タンパクのN末端にあるグルタミン酸残基をカルボキシ化させるγ-グルタミルカルボキシラーゼの補酵素である。ビタミンK依存タンパクとして血液凝固II因子(プロトロンビン)、VII、IXやX等が挙げられる。ビタミンKファミリーは天然体のK1、K2や合成体のK3から構成される。とりわけ、ビタミンK2(一般名「メナテトレノン」という。)は骨粗鬆症の治療薬として販売されている。

[0005] 他方、メナテトレノンは白血病細胞の分化誘導作用を示すことが知られている(たとえば、特許文献1参照)。しかしながら、上記文献では、In Vitroでの効果しか記載されていないため、臨床での肝細胞の発癌予防の効果は示されていない。

[0006] また、メナテトレノンの側鎖部にはグラニルゲラニオールがあるが、それが強く腫瘍細胞のアポトーシスを誘導することも知られている(たとえば、非特許文献5参照)。しかしながら、上記文献の記載からは、同様に臨床における正常肝細胞の癌化を予防することを示唆していない。

[0007] さらに、近年、メナテトレノンが肝癌治療後の患者における肝癌の再発を抑制し、生

存率を高めることが知られている(たとえば、非特許文献6、7参照)。しかしながら、前記文献は一度癌を発症した患者を対象としたものであり、癌が未発症である肝硬変の患者に対して、発癌予防の効果は示されていない。

非特許文献1:肝臓、41巻、p799-811、2000年

非特許文献2:肝臓、35巻、p772-773、1994年

非特許文献3:Nishiguchi N et al. Lancet 346, 1051-1055, 1995

非特許文献4:肝胆膵、32巻、p101-127、1996年

非特許文献5:Ohizumi H, Masuda Y, Nakajo S, Sakai I, Ohsawa S and Nakaya; Geranylgeraniol is a potent inducer of apoptosis in tumor cells. J. Biochem. 1995;117:11-13

非特許文献6:肝臓、43巻、suppl. (1)、A64、2002年

非特許文献7:第38回日本肝癌研究会抄録集、p135、2002年

特許文献1:特開平6-305955号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0008] 以上に説明したように、安全かつ有効な肝癌の発癌を予防する薬剤というのは、未だに提供されていないのが現状であり、かかる薬剤が要望されている。したがって、本発明の目的は、安全かつ有効な肝癌の発癌を予防する薬剤を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0009] 本発明者は、上記事情に鑑み、鋭意努力した結果、メナテトレノンが肝癌の発癌に対し予防効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0010] すなわち、第一の態様では、本発明は、1)メナテトレノンを有効成分とする、肝癌の発癌予防剤;2)メナテトレノンを有効成分とする、慢性肝疾患由来の発癌予防剤;3)メナテトレノンを有効成分とする、肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤;4)メナテトレノンを有効成分とする、肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤;5)メナテトレノンを有効成分とする、C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤等、を提供する。

- [0011] また、第二の態様では、本発明は、6)メナテトレノン投与工程を含む、肝癌の発癌予防方法;7)メナテトレノン投与工程を含む、慢性肝疾患由来の発癌予防方法;8)メナテトレノン投与工程を含む、肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法;9)メナテトレノン投与工程を含む、肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法;10)メナテトレノンを有効成分とする、C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法等を提供する。
- [0012] さらに、第三の態様では、本発明は、11)肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用;12)慢性肝疾患由来の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用;13)肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用;14)肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用;15)C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用等、を提供する。
- [0013] 本発明でいう「肝癌」とは、主として肝細胞癌をいう。また、本発明でいう「慢性肝疾患」とは、肝炎や肝硬変をいう。さらに、本発明でいう「肝硬変」とは、犬山分類でF4に分類される病態のものをいう。さらにまた、本発明でいう「肝炎ウイルス性肝硬変」とは、主としてB型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスに由来する肝硬変をいう。くわえて、本発明でいう「発癌」とは、これまでに癌を発症していない患者から初めて癌細胞が検出されることをいう。

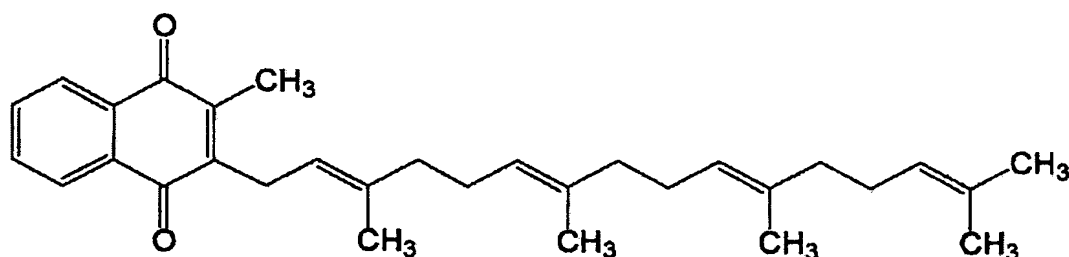
発明の効果

- [0014] 本発明に係るメナテトレノンを含有する発癌予防剤によれば、肝硬変患者、特に、C型肝炎ウイルス由来の肝硬変患者における肝癌の発癌予防に関して、非常に優れた効果を奏する。

発明を実施するための最良の形態

- [0015] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。
- [0016] 本発明で使用するメナテトレノンとは、化学名2-メチル-3-テトラプレニル-1, 4-ナフトキノンである。構造式は以下のとおりである。

[化1]



- [0017] メナテトレノンとは黄色の結晶又は油状の物質で、におい又は味はなく、光により分解しやすい。また、水にはほとんど溶けない。
- [0018] 本発明において用いるメナテトレノンは、自体公知の方法で製造することができ、代表的な例として、特開昭49-55650号公報に開示される方法によれば容易に製造することができる他、合成メーカーから容易に入手することもできる。
- [0019] 本発明に用いるメナテトレノンは、無水物であってもよいし、水和物を形成してもよい。また、メナテトレノンには結晶多形が存在することもあるが、いずれかの結晶形が単一であってもよいし、結晶形混合物であってもよい。さらに、本発明に、かかるメナテトレノンが生体内で分解されて生じる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。
- [0020] 本発明に係る医薬は、メナテトレノンをそのまま用いてもよいし、または、自体公知の薬学的に許容できる担体等（例：賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤等）、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して慣用される方法により製剤化してもよい。また、必要に応じて、ビタミン類、アミノ酸等の成分を配合してもよい。製剤化の剤形としては、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、パップ剤等が挙げられる。

[0021] また、本発明においては、メナテトレノンの投与形態は特に限定されないが、経口的に投与することが好ましい。メナテトレノンのカプセル剤は商品名ケイツーカプセル（エーザイ株式会社製）、グラケーカプセル（エーザイ株式会社製）として、またシロップ剤は商品名ケイツーシロップ（エーザイ株式会社製）として、注射剤は商品名ケイツーN注（エーザイ株式会社製）として入手することができる。

[0022] 本発明に係るメナテトレノンを含有する薬剤の好ましい投与量としては、通例、10–200mg／日であり、更に好ましくは30–135mg／日である。

[0023] 以下に本発明の試験例を挙げるが、これらは例示的なものであり、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。当業者は、以下に示す試験例のみならず、本発明に係る特許請求の範囲に様々な変更を加えて実施することが可能であり、かかる変更も本願特許請求の範囲に包含される。

[0024] 試験例1

（方法）

ウイルス型肝硬変の女性患者50人を対象に一次試験を行った。

肝硬変の診断は、超音波ガイド下で行われた腹腔鏡検査や針生検により得られた肝組織の病理学的検査に基づいて行われた。

腹部ダイナミックCTや腹部超音波検査の結果により肝癌の存在が示唆された場合には、さらに肝生検を行って癌の鑑別を行った。

患者の半数を無作為に投与群と非投与群に分け、投与群の患者にメナテトレノン（商品名：「グラケー」、エーザイ株式会社製：以下、単に「VK2」という。）を一日あたり45mg経口投与した。

長期試験は、一次試験の後に同意した21人の投与群の患者と19人の非投与群の患者により行われた。各群ともB型肝炎ウイルスの患者が一人ずつ含まれ、それ以外は全員C型肝炎ウイルスの患者であった。

非投与群の患者4人と投与群の患者3人は、C型肝炎ウイルス感染治療のため、事前にインターフェロン（IFN）- α の治療を受けていたが、いずれの患者も持続した反応を示していなかった。エントリー段階での精密検査により病変を示さなかったにもかかわらず、初期の非投与群の患者3人が試験中に肝癌を有していることが見出され

た。

臨床試験はヘルシンキ宣言に基づき、大阪市立大学の倫理委員会の承認の上で行われた。

統計分析はSASソフトウェア(バージョン8.12)を用いた。 χ^2 テストにより各群の均一性を評価した。累積発症率はKaplan-Meier法によりプロットした。群間の相違の統計的意義はlog rankテストで評価した。単変量解析や多変量解析のためにCox's regressionテストが用いられた。解析の結果、両群とも年齢、Child-Pugh分類およびその他の臨床的発見に関して相違は見られなかった(表1参照)。

[0025] [表1]

Table 1. Baseline characteristics

	Treatment (n = 21)	Control (n = 19)	P value
Average age (yo)	59.8 \pm 8.7	61.4 \pm 7.1	ns
HBV/HCV	1/20	1/18	ns
Albumin (g/dl)	3.9 \pm 0.3	3.9 \pm 0.3	ns
Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	14.7 \pm 5.4	12.1 \pm 5.2	ns
Total bilirubin (mg/dl)	0.8 \pm 0.2	0.9 \pm 0.4	ns
ALT (IU/ml)	81.7 \pm 42.7	70.4 \pm 33.4	ns
AFP (μ g/dl)	13.4 \pm 17.7	13.3 \pm 8.7	ns

Mann-Whitney U test for age, serum albumin, platelets, total bilirubin, ALT and AFP; chi-square test for HBV / HCV.

[0026] (結果)

図1で示すように、7年間の追跡による試験の結果、非投与群では、累積的に肝癌を発症する患者が増えていき、結果的に患者19人中9人が肝癌を発症する一方で、メナテレノン投与群では患者21人中2人が肝癌を発症しただけである。このように、投与群における肝癌患者の累積発症率は非投与群に比してかなり小さい。

単変量解析によると、肝癌に進展する投与群対非投与群のオッズ比は0.195(0.

0.42-0.913)であった(表2参照)。

[0027] [表2]

Table2. Crude Odds ratios for development of HCC

	Odds ratio	95%CI	P-value
VK2/Control	0.195	0.042-0.913	0.038
Total bilirubin (1.0+/ <1.0)	1.231	0.326-4.643	0.760
Serum albumin ($<3.5/3.5+$)	3.800	0.800-18.059	0.093
Platelet count ($<100/100+$)	1.547	0.461-5.187	0.480
ALT($<80/80+$)	0.624	0.165-2.356	0.487
AFP($20+/<20)$	1.673	0.359-7.786	0.512
IFN(+/-)	1.000	0.215-4.646	1.000

[0028] 年齢、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)、血漿アルブミン、全ビリルビン、血小板数、 α -フェトプロテイン(AFP)及びIFN- α による治療歴で補正をした多変量解析によると、肝癌に進展する投与群対非投与群のオッズ比は0.126(0.016-0.992)であった(表3参照)。

[0029] [表3]

Table3. Adjusted Odds ratios for development of HCC

	Odds ratio	95%CI	P-value
VK2/Control	0.126	0.016-0.992	0.0491
Total bilirubin (1.0+/ <1.0)	0.294	0.042-2.044	0.2161
Serum albumin ($<3.5/3.5+$)	33.434	2.362-473.352	0.0094
Platelet count ($<100/100+$)	2.235	0.458-10.900	0.3200
ALT($<80/80+$)	0.393	0.071-2.164	0.2831
AFP($20+/<20)$	1.689	0.306-9.335	0.5477
IFN(+/-)	1.260	0.201-7.903	0.8053

Adjusted for age and all over variables in this table.

なお、表2および表3中の「CI」とは、Confidential Intervalの略であり、「信頼区間」を意味する。

産業上の利用可能性

[0030] 本発明に係るメナテトレノンを含有する発癌予防剤によれば、肝硬変患者、特に、C型肝炎ウイルス由来の肝硬変患者における肝癌の発癌予防に関して、非常に優れた効果を奏する。

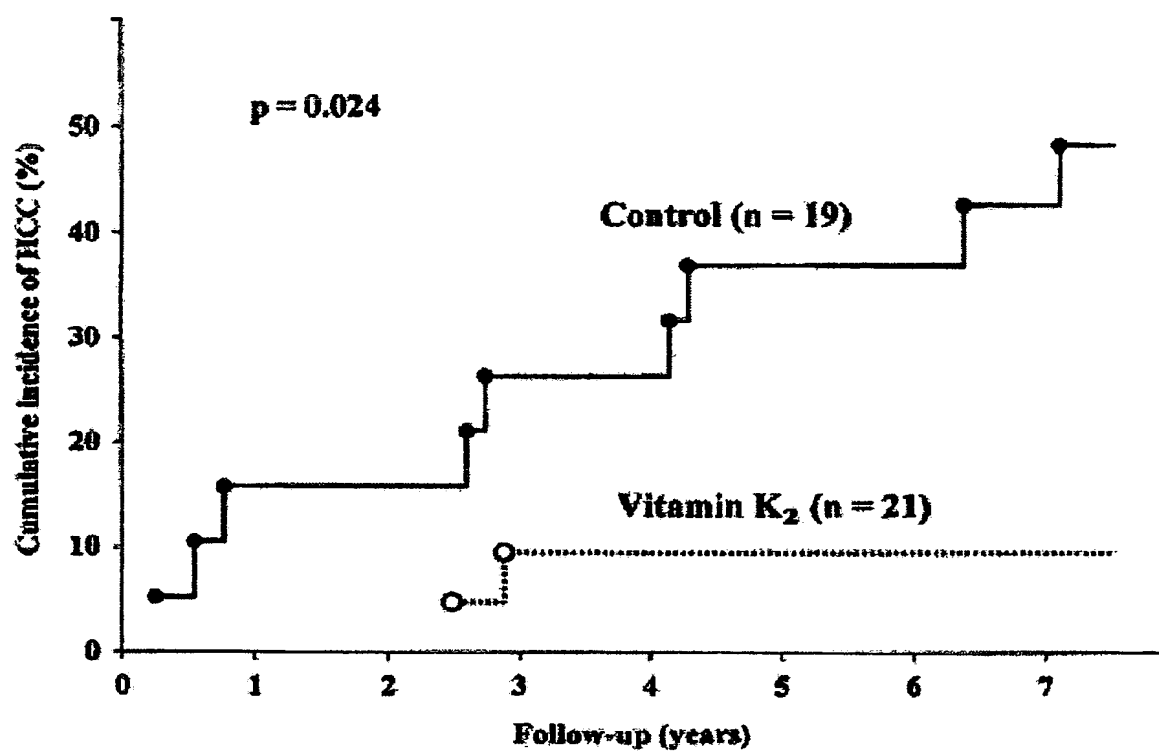
図面の簡単な説明

[0031] [図1]肝癌の累積発症率のグラフである。図中におけるHCCとは、hepatocellular carcinomaの略であり、肝細胞癌を意味する。

請求の範囲

- [1] メナテトレノンの有効成分とする、肝癌の発癌予防剤。
- [2] メナテトレノンの有効成分とする、慢性肝疾患由来の発癌予防剤。
- [3] メナテトレノンの有効成分とする肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤。
- [4] メナテトレノンの有効成分とする、肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤。
。
- [5] メナテトレノンの有効成分とする、C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤。
- [6] メナテトレノンを投与する工程を含む、肝癌の発癌予防方法。
- [7] メナテトレノンを投与する工程を含む、慢性肝疾患由来の発癌予防方法。
- [8] メナテトレノンを投与する工程を含む、肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法。
- [9] メナテトレノンを投与する工程を含む、肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法。
- [10] メナテトレノンの有効成分とする、C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防方法。
- [11] 肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用。
- [12] 慢性肝疾患由来の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用。
- [13] 肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用。
- [14] 肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用。
- [15] C型肝炎ウイルス性肝硬変由来の肝癌の発癌予防剤の製造のための、メナテトレノンの使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018643

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/122, A61P1/16, 31/12, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/122, A61P1/16, 31/12, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003-105819 A1 (Eisai Co., Ltd.), 24 December, 2003 (24.12.03), Full text & JP 2004-107330 A	1-5, 11-15
X	"Kanzo Gan no Saihatsu o Osaeru Vitamin K2 Zai", The Journal of Therapy, 2003 Nen 4 Gatsu, Vol.85, No.4, pages 1554 to 1555	1-5, 11-15
X	Yukihiro KOIKE et al., "Monmyakunai Shuyo Shinjun (PVI) Yobo o Mokuteki to shita Vitamin K-II Toyo ni yoru Randomized Prospective Controlled Study, Acta Hepatologica Japonica, 2002 Nen, Vol.43, suppl. (1)A64	1-5, 11-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 April, 2005 (06.04.05)

Date of mailing of the international search report
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018643

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Zhong-Qian LI et al., 'Vitamin K uptake in hepatocytes and hepatome cells', Life Science 01 June, 2002 (01.06.02), Vol.70, No.18, pages 2085 to 2100	1-5, 11-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018643

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)).

Int.Cl.⁷ A61K31/122, A61P1/16, 31/12, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ A61K31/122, A61P1/16, 31/12, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/105819 A1 (エーザイ株式会社) 2003.12.24, 全文 & JP 2004-107330 A	1-5, 11-15
X	肝臓癌の再発を抑えるビタミンK2剤, 治療, 2003年4月, 第85巻, 第4号, p1554-1555	1-5, 11-15
X	小池 幸宏 他, 門脈内腫瘍浸潤 (PVI) 予防を目的としたVitamin K-II投与によるRandomized Prospective Controlled Study, 肝臓, 20	1-5, 11-15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2005

国際調査報告の発送日

19.4.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅野 留香

4P

9048

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) : 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	02年, 第43巻, suppl. (1) A64 Zhong-Qian LI et al. ' Vitamin K uptake in hepatocytes and hepatome cells' Life Science 2002 Jun 1, Vol.70, No.18, p.2085-2100	1-5, 11 -15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 6-10 は、手術または治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。